

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

N°

THÈSE

850

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marguerite COQUOIN-CARNOT

Licenciée es sciences

Née à Paris, le 21 Août 1906

ESSAI EXPÉRIMENTAL

DE LA

PROPHYLAXIE CHIMIQUE

DE QUELQUES MALADIES A ULTRAVIRUS

*Travail fait à l'Institut Pasteur
(Service de M. le Professeur Levaditi)*

Président : M. P. HARVIER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1937

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marguerite COQUOIN-CARNOT

Licenciée ès sciences

Née à Paris, le 21 Août 1906

ESSAI EXPÉRIMENTAL

DE LA

PROPHYLAXIE CHIMIQUE

DE QUELQUES MALADIES À ULTRAVIRUS

*Travail fait à l'Institut Pasteur
(Service de M. le Professeur Levaditi)*

Président : M. P. HARVIER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1937

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale.....	LOEPER
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des ma-	GUILLAIN.
ladies de l'encéphale.....	LEMIERRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	CUNEO
Clinique des maladies du système nerveux	GOSSET
Clinique des maladies infectieuses.....	GREGOIRE
Clinique chirurgicale.....	LENCRMANT.
	TERRIEN.
Clinique ophtalmologique.....	MARION.
Clinique urologique	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	JEANNIN.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique.....	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	RATHERY.
pédie	LEMATPÉ.
Clinique thérapeutique médicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SERGEANT.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	DEZANÇON.
Clinique propédeutique.....	
Clinique de la Tuberculose.....	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	
dulte	MATHIEU.
Clinique cardiologique	LAUBRY.
Professeurs sans chaire.....	HOVELACQUÉ
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie médicale.... ABRAMI
 Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale BARIETY.
 Pathologie médicale.... BÉNARD HENRI.
 Pathologie médicale..... BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BESANÇON JUSTIN.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CATHALA.
 Pathologie médicale..... CHEVALLIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Physique DOGNON.
 Urologie FEY.
 Parasitologie GALLIARD.
 Bactériologie GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie..... GAYET.
 Pathologie médicale..... DE GENNES.
 Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 C'o-rhino-laryngologie .. HALPHEN.
 Pharmacologie HAZARD.
 Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOANNON.
 Obstétrique LACOMME.

MM.

Pathologie chirurgicale.. MENEGAUX
 Obstétrique LANTUÉJOUL.
 Pathologie médicale..... LAROCHE Guy.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUF.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Neurologie et Psychiatrie LEVY-VALENSI.
 Pathologie médicale..... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale..... MOLLARET
 Pathologie médicale..... MOUQUIN.
 Anatomie pathologique.. OBERLING.
 Pathologie chirurgicale.. PETIT LUTHER.
 Médecine légale..... PIÉDELIEVRE.
 Obstétrique PORTES.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Chimie biologique..... SANNIÉ.
 Pathologie chirurgicale.. SÉNÈQUE.
 Pathologie expérimentale TROISIER.
 Pathologie médicale..... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT.
 Obstétrique GUÉNIOT.

MM.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
 Anatomie pathologique.. LEROUX.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
CHIRAY.		HEITZ-BOYER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		SCHWARTZ.	
PASTEUR-VALLERY- RADOT.		VELTER.	
SEZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ECALLE			
LE LORIER.			
LEVY-SOLAL.			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.
Stomatologie.....	RUPPE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MON PERE

le Professeur P. CARNOT

*Qui par son exemple m'a fait
aimer le travail et m'a initiée
à la biologie et à la médecine.
En hommage de toute ma re-
connaissance et de ma pro-
fonde affection.*

AVANT-PROPOS

Depuis quelques années, aux Etats-Unis, de nombreux essais ont été faits pour tenter de prévenir l'apparition de la poliomyélite, chez le singe, au moyen de certains agents chimiques instillés dans les fosses nasales. Les résultats de ces expériences ont été jugés assez encourageants pour que, lors d'une épidémie récente de poliomyélite, les expérimentateurs américains aient cru pouvoir faire l'essai de ce traitement sur une partie de la population de l'Alabama. La méthode ainsi appliquée à l'homme ne s'est pas montrée très efficace et, entre les sujets traités et les sujets non traités, le nombre des cas de poliomyélite n'a pas été très différent.

Cependant, le mode de traitement avait tout de même donné des résultats du point de vue expérimental. C'est pourquoi M. C. Levaditi et M. C. Kling ont pensé qu'il pouvait être intéressant de continuer l'expérimentation dans le sens indiqué par les auteurs américains et nous ont proposé d'entreprendre ce travail, songeant à tout l'intérêt que présenterait une prophylaxie efficace de la maladie de Heine-Medin.

Nous remercions bien vivement M. le Professeur Levaditi d'avoir bien voulu nous confier ce travail, ainsi que de la grande bienveillance qu'il nous a témoignée au cours de cette année passée dans son laboratoire. C'est grâce à sa haute compétence dans ce domaine si particulier des ultravirus et aux conseils qu'il a bien voulu nous donner que nous avons pu entreprendre l'étude de la prophylaxie de ces maladies.

Nous prions M. Louis Martin, directeur de l'Institut Pasteur, de croire à toute notre reconnaissance pour l'accueil que nous avons trouvé auprès de lui, et pour les facilités qu'il nous a procurées en mettant à notre disposition tout un matériel coûteux. Nous avons, envers lui, une bien ancienne dette de reconnaissance.

M. le professeur P. Harvier nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre vive gratitude pour l'enseignement que nous avons reçu dans son service de l'hôpital Beaujon et l'expression de notre très fidèle attachement.

Nous devons au docteur P. Haber, assistant à l'Institut Pasteur, tout notre apprentissage de la technique très spéciale des ultravirus; nous le remercions bien amicalement d'avoir pris ce soin ainsi que de l'aide que nous avons trouvée auprès de lui pour mener à bien ce travail.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

POLIOMYELITE

HISTORIQUE :

La poliomyélite, en tant que maladie épidémique, a été étudiée du point de vue clinique par de nombreux auteurs, tant à l'étranger qu'en France. Me-
din (1) et Wickmann (2) en Suède, Neurath (3) et
Zappert (4) en Autriche, Krause (5) en Allemagne et
enfin A. Netter (6) lors de l'épidémie ayant sévi dans
la région parisienne en 1909-1910. Ces auteurs, qui se
sont attachés les uns et les autres à préciser les con-
ditions de l'extension des épidémies de poliomyélite,
et principalement les modes de propagation de la
maladie, ont constaté que l'infection se transmettait
presque uniquement par contact humain, souvent
par l'intermédiaire de sujets sains, porteurs de ger-
mes. La porte d'entrée du virus leur semble, clini-
quement, assez difficile à déterminer, car la mala-

die débute aussi bien par des troubles digestifs que par des angines ou des coryzas, et même sans aucun prodrome préparalytique, dans un certain nombre de cas.

Si cette question du mode de contagion restait en suspens du point de vue clinique, la possibilité de transmettre la maladie au singe, par l'expérimentation qu'elle permettait, aida à résoudre le problème. On essaya, en effet, de conférer la maladie aux simiens par différentes voies, en dehors de l'inoculation directe dans le cerveau : sous-cutanée, intrapéritonéale, intraveineuse, endonasale, digestive (estomac, anse grêle). Parmi tous ces essais, l'inoculation intranasale se révéla comme l'une des plus efficaces, conférant la maladie au singe dans 80 % des cas environ.

Ce sont tout d'abord Leiner et Wiesner (7), puis Flexner et Lewis (8) qui réussissent à transmettre la maladie au singe par cette voie, mais il fallait qu'auparavant la muqueuse fut scarifiée par un procédé quelconque.

En employant une souche particulièrement virulente, Levaditi et Danulesco (9) constatent que le simple dépôt à la surface de la muqueuse, sans faire intervenir de traumatisme, fournit presque à coup sûr des résultats positifs. Cette constatation a été confirmée depuis à plusieurs reprises, et c'est actuellement une méthode d'inoculation employée couramment pour l'expérimentation.

Connaissant ces faits, il était légitime de penser

que chez l'homme, la porte d'entrée de l'infection pouvait également être le nasopharynx. Certains faits cliniques ont confirmé cette hypothèse et, en particulier, une très instructive observation rapportée par Landsteiner, Levaditi et Pastia (10). C'est l'histoire d'une jeune malade âgée de deux ans et soignée à l'hôpital depuis un mois pour une pleurésie tuberculeuse. Elle fait, à un moment donné, une angine fébrile et, trois jours plus tard, apparaît une paralysie des membres inférieurs. Cette paralysie gagne rapidement les muscles du dos et de la nuque et l'enfant meurt le quatrième jour par paralysie des centres respiratoires. Les auteurs prouvent la présence du virus poliomyélitique par inoculation à des singes et ils obtiennent des résultats positifs, non seulement à partir du système nerveux central, mais aussi à partir des amygdales et du pharynx (alors que l'essai de tous les autres organes a été négatif).

Il paraît donc que les voies aériennes supérieures, et en particulier les cavités nasales (expérimentation sur le singe), jouent un rôle primordial comme porte d'entrée du virus dans l'organisme : c'est une notion parfaitement admise à l'heure actuelle (*).

Partant de là, il était naturel de penser qu'en « imperméabilisant » la muqueuse nasale, on pourrait empêcher la pénétration du virus dans le corps. De plus il faudrait, en admettant que l'on ait atteint ce

(*) Il n'en reste pas moins vrai cependant que d'autres voies permettent également la pénétration du virus, et en particulier la voie digestive (11).

but, que cette protection persistât un certain temps, au moins la durée d'une épidémie.

Des essais ont déjà été faits dans ce but, tant avec le virus de la maladie de Heine-Medin qu'avec d'autres ultra-virus dont l'inoculation se fait également au niveau de la muqueuse nasale. Ce sont Olitzky et Cox (12) qui, les premiers, ont eu l'idée d'introduire, dans les cavités nasales de souris blanches, une solution de tanin. Ils administrent cette solution à 1 % pendant trois jours et, ensuite, ils instillent à leurs animaux une émulsion de virus de l'encéphalomyélite des équidés. Ils réussissent, par ce moyen, à garder indemnes 108 souris sur 114 (alors que 95 % des témoins sont morts). Les auteurs ont pratiqué un examen histologique des cavités nasales pour étudier l'action du tanin sur les muqueuses : nous nous réservons d'en parler plus loin.

Partant de cette idée initiale, une série d'auteurs ont repris ces essais :

Armstrong et Harrison (13) essayent l'alun de sodium, employé en solution à 4 %, d'abord sur des singes pour les préserver de la poliomyélite : ils obtiennent la survie de 17 animaux sur 23, soit 70 %, alors que chez les témoins 7 singes seulement sur 23 restent indemnes. Ils éprouvent ensuite un grand nombre de substances sur la souris (encéphalite américaine de Saint-Louis) ; l'une des meilleures leur semble être l'acide picrique en solution à 0,32 %, cette substance ayant de plus l'avantage, disent-ils, d'être parfaitement tolérée par l'organisme et de ne

pas être toxique. Sur les singes, ils doivent employer une solution plus concentrée (0,64 %), pour obtenir un effet constant.

Sabin, Olitzky et Cox (14) reprennent leurs expériences et arrivent à la conclusion que le tanin et l'alun de sodium sont les meilleurs agents protecteurs; 6 singes sur 7 restent indemnes grâce au traitement (alors qu'ils ont des inoculations positives dans 80 % des cas chez les témoins). Ils précisent ensuite les conditions d'application de la solution et la durée de la protection ainsi obtenue.

D'un autre côté, Schultz et Gebhardt (15) étudient l'action de divers agents chimiques : l'acide picrique à 1 % et le *Mercurochrome* à 2 % leur donnent des résultats intéressants. L'acide picrique protège 10 singes sur 11, le *Mercurochrome* 4 sur 7. Par contre, l'essai qu'ils font du tanin ne leur donne que peu de satisfaction.

Ces résultats paraissent intéressants. Ils ont même semblé tellement significatifs aux auteurs américains, qu'en 1936, Armstrong faisait l'essai clinique de la méthode à l'occasion d'une épidémie de poliomyélite sévissant dans l'Alabama (16) : un très grand nombre de sujets (l'expérience a porté sur 4.600 individus, tant enfants qu'adultes) a reçu, en instillation nasale, une solution composée d'acide picrique et d'alun de sodium (1), administrée soit par les médecins, soit par les parents (Armstrong insiste sur ce

(1) de chaque 0 gr. 50 pour cent cc. d'eau salée à 0,85 %.

détail, ayant constaté des résultats sensiblement différents dans l'un et l'autre cas).

L'auteur relate le nombre de cas de poliomyélite apparus parmi les sujets traités qu'il compare avec un nombre théorique calculé, pour un même nombre de sujets, d'après la marche de cette épidémie. Il semble qu'il y ait eu moins de malades dans ce groupe ainsi traité (16 contre 21, 7 nombre calculé). Mais, d'après l'auteur lui-même, ces résultats ne sont pas convaincants et la méthode pas encore mise au point ; il se réserve de la perfectionner ultérieurement.

Cependant, il nous a semblé intéressant de répéter ces essais, étant donnés surtout les résultats fournis par l'expérimentation animale. Nous avons donc repris l'étude d'un certain nombre de corps susceptibles par leurs propriétés, de fournir un résultat probant et nous avons essayé leur action préventive sur la *poliomyélite épidémique* chez le singe d'une part, sur l'*encéphalite herpétique* chez le lapin, ainsi que sur l'*encéphalite américaine* et la *peste aviaire* chez la souris, d'autre part.

Nous parlerons tout d'abord des expériences faites sur le singe.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Notre expérimentation a porté tout d'abord sur des agents chimiques en solution, soit dans l'eau distillée, soit dans l'eau salée physiologique.

Le *tanin* a été employé, dans la première expérience, en solution à 4 % dans l'eau distillée, l'*acide picrique* à 0,64 %.

Dans une deuxième expérience, ces mêmes substances ont été utilisées aux mêmes concentrations, mais dans l'eau physiologique, ainsi que l'*alun de sodium* à 4 % et le *Planochrome* à 2 %.

Dans une autre série d'expériences, nous avons incorporé les substances employées dans de la vaseline ce qui nous permettrait, pensions-nous, d'administrer des quantités plus importantes de produit en utilisant des concentrations plus élevées : 15 % pour le tanin et l'alun de chrome, 5 % pour le sulfate de zinc.

Ces corps n'ont pas été choisis pour leur action antiseptique; ils ne le sont que peu en général (sauf le *Planochrome*) et l'on sait, par ailleurs, que le virus de la maladie de Heine-Medin est très peu sensible à l'action, *in vitro* ou *in vivo*, des antiseptiques (17). Mais toutes ces substances ont une action commune sur le protoplasme vivant, c'est de coaguler les albumines qui le constituent. On a pensé pouvoir utiliser cette propriété pour modifier profondément la muqueuse nasale et, de ce fait, rendre impossible la pénétration du virus dans l'organisme par cette voie.

Le *Planochrome* est le sel de sodium de la dibromohydroxymercurifluorescéine (identique au produit désigné dans les mémoires américains sous le nom de *Mercurochrome*). C'est un antiseptique puissant dont le pouvoir tinctorial est considérable; il ne coa-

gule pas les albumines du contenu cellulaire, mais se fixe sur le cytoplasme avec une intensité remarquable et de façon durable. Son mode d'action présumé est donc différent de celui des autres substances précédemment étudiées; néanmoins, il était intéressant de vérifier son action protectrice.

Choix de l'animal. La poliomyélite expérimentale du singe.

La maladie de Heine-Medin peut être transmise à diverses variétés de singes, aussi bien catarrhiniens qu'anthropoïdes.

Pratiquement, au laboratoire, on emploie « *Macacus rhesus* » en raison surtout de sa petite taille et de son prix de revient moins élevé.

Le nombre de *Rhesus* réceptifs est très grand : 90 % (Flexner et Lewis). Les 10 % qui restent, se révèlent, par contre, absolument réfractaires à la maladie, quelle que soit la voie d'introduction du virus. La première transmission de la maladie de Heine-Medin a été faite au « *Cynocephalus hamadrias* » et au « *Macacus rhesus* » par Landsteiner et Popper (18). Ces auteurs ont inoculé une émulsion de moelle épinière humaine dans la cavité péritonéale de ces singes et ont constaté l'apparition de paralysies, 6 jours après pour l'un d'eux, au 17^{me} jour pour l'autre. Ces deux singes sont morts quelques jours plus tard, et l'examen histologique des moelles a montré des lésions très comparables à celles que l'on observe chez l'homme.

Mais le passage en série de la maladie de singe à singe n'a été réalisé que plus tard par Flexner et Lewis (19), par Leiner et Wiesner (20) et par Landsteiner et Levaditi (21) en employant la voie intracérébrale.

Les symptômes présentés par ces singes ressemblent beaucoup à ce que l'on observe en clinique. L'évolution de la maladie est la suivante : après une incubation de quatre à dix jours en moyenne, l'animal semble malade. Il est abattu, inquiet, ne mange pas, ne répond pas aux excitations. Très fréquemment, il est agité de tremblements soit généralisés, soit, plus souvent, localisés à un membre. Quant à la fièvre qu'on peut observer à ce moment, elle n'a pas grande signification, car ces variations de température existent assez souvent, en dehors de toute infection poliomyélitique, chez les singes en captivité. Puis, plus ou moins longtemps après ce début, apparaît la paralysie. Elle commence généralement par l'une des pattes postérieures, pour gagner ensuite le membre opposé, puis les bras, les muscles du dos et de la nuque. Le singe est, à ce moment-là, incapable du moindre mouvement volontaire et meurt rapidement par paralysie des centres respiratoires.

Comme pour la maladie de l'enfant, il existe des variations à ce tableau. L'incubation peut être soit raccourcie, soit au contraire allongée : de quatre à cinq jours parfois, jusqu'à dix-sept et même vingt jours, dans d'autres cas. Il existe, d'ailleurs, un certain nombre de facteurs susceptibles de modifier la

durée de cette incubation et dont nous parlerons plus loin.

La période préparalytique est, elle aussi, sujette à variation : un animal peut « traîner » plusieurs jours sans que rien de net se déclare, alors que, dans d'autres cas, cette période prodromique est tellement raccourcie qu'elle passe inaperçue et qu'un singe paraissant tout à fait normal le soir, peut être trouvé entièrement paralysé le lendemain, forme comparable à ce que l'on observe chez l'enfant dans les paralysies dites du matin.

Enfin, la période des paralysies, elle-même, peut être très abrégée : dans le cas précité, où le singe est découvert, au matin, paralysé, il est déjà, à ce moment-là, quadriplégique dans la plupart des cas, et, presque toujours, l'animal mourra dans la même journée, offrant le tableau d'une forme foudroyante.

Il existe, d'autre part, des formes beaucoup moins typiques de la maladie, véritables *formes frustes* : un singe présente des phénomènes paralytiques plus ou moins accentués au niveau d'un membre ou d'un segment de membre. Cet état persiste, trois, quatre jours, puis tout rentre dans l'ordre et le sujet semble redevenu parfaitement normal. Si l'on éprouve ce singe par une nouvelle inoculation intracérébrale quelque temps après, on constate soit qu'il reste indemne, soit qu'il présente une poliomyélite typique. Dans le premier cas, l'atteinte avait bien été de poliomyélite et elle a immunisé l'animal. Dans le second cas, au contraire, l'atteinte a été si bénigne, qu'elle n'a pas suffi à créer l'état réfractaire.

Enfin, il existe des *formes chroniques* : le début est le même que si la maladie était à évolution aiguë, mais, à partir d'un certain moment, la maladie se fixe; les paralysies ne s'étendent, ni ne régressent; l'animal échappe à la mort, mais il est définitivement impotent. Cette forme de la maladie, que l'on observe de façon relativement fréquente en clinique, est rare chez l'animal, mais elle existe néanmoins, surtout lorsque l'on emploie des quantités insuffisantes de virus.

Lorsque l'inoculation est faite par *voie endonasale*, les symptômes de la maladie sont exactement les mêmes; seule la durée de l'incubation a changé : elle est généralement plus longue. Au lieu de durer six à dix jours, elle est en moyenne de neuf à douze jours et même plus (jusqu'à vingt jours dans les formes aiguës typiques).

La quantité de virus employée influe sur la durée de l'incubation : à faible dose, l'incubation s'allonge. En filtrant des émulsions virulentes, Landsteiner et Levaditi, d'une part, Leiner et Wiesner, de l'autre ont obtenu des incubations beaucoup plus longues que normalement (jusqu'à vingt-sept jours). Nous employons au laboratoire de M. Levaditi une émulsion à 10 % de moelle dont on instille 1 cc. dans chaque narine.

Un examen microscopique de la moelle épinière a été fait systématiquement chez tous les singes ayant succombé à l'inoculation de virus, pour confirmer le diagnostic clinique. Les coupes examinées présentent

les particularités suivantes : il y a, tout d'abord, une périvascularite intense, se traduisant par l'accumulation d'éléments mononucléaires dans les gaines lymphatiques entourant les vaisseaux de la substance blanche, en particulier de ceux qui longent le septum antérieur. Dans les cornes antérieures de la moelle et autour du canal de l'épendyme, abondance de globules blancs à noyaux polymorphes, ainsi que de leucocytes mononucléaires. Ça et là, il existe de petits foyers hémorragiques, principalement dans les cornes antérieures.

Les cellules nerveuses sont profondément lésées : elles commencent par montrer des signes de dégénérescence, se traduisant par une fonte des granulations de Nissl et par une colorabilité diffuse de leur protoplasme. Peu après, des leucocytes polymorphes et des macrophages s'accumulent autour des éléments nerveux pour s'insinuer dans le corps cellulaire.

Les cellules migratrices achèvent la destruction du neurone en agissant de deux manières : d'une part, les polynucléaires provoquent une fonte du protoplasme et, d'autre part, les éléments migrants, en particulier les macrophages, englobent les débris qui résultent de la désintégration des cellules nerveuses. Ces processus de « *neuronophagie* » et de « *neurolyse* » aboutissent à l'anéantissement total du neurone. Finalement, on constate, à la place de ce dernier, un amas de globules blancs rappelant la forme de l'ancienne cellule nerveuse.

Il y a donc destruction totale des éléments ner-



Fig. I — Poliomyélite expérimentale du singe
Moelle — Faible gross.



Fig. II. — Poliomyélite expérimentale du singe
Fort gross. Lésions des cellules nerveuses des cornes antérieures.

veux, comme on peut le constater à l'examen de moelles humaines (*).

Ces altérations sont caractéristiques de la maladie, mais elles peuvent être assez discrètes et il faut avoir soin de pratiquer l'examen microscopique à la fois des régions lombaire, dorsale et cervicale de la moelle de chaque animal.

Protocole général de l'expérimentation

Les animaux employés étaient des *Macacus rhesus* adultes, de poids variant entre 2 kg. 500 et 3 kg. 500.

Les solutions des substances étudiées ont été préparées avec de l'eau distillée ou physiologique stérile. Nous les avons préparées au fur et à mesure de nos besoins, sans jamais les conserver plus de huit jours, de façon à éviter toute altération, surtout pour les solutions de tanin qui s'oxydent assez rapidement.

La souche de virus dont nous nous servons provient de Philadelphie, et est conservée au laboratoire depuis 1934 par passages répétés sur l'animal.

Pour chacune de nos expériences, nous avons fait un passage sur le singe (injection intracérébrale de moelle glycinée), de façon à avoir du virus frais. Lorsque l'animal est agonisant, il est sacrifié, la moelle est prélevée aseptiquement, broyée le plus soigneusement possible, mise en suspension dans

(*) On trouvera une description détaillée des lésions créées par le virus poliomyélite dans : C. Levaditi « *Les Ectodermoses neurotropes* » (22). Levaditi et Lépine : « *Traité des Ultravirus des maladies humaines* » (23).

l'eau physiologique de façon à former une émulsion à 10 %. Cette émulsion est toujours employée fraîchement préparée; nous la conservons au maximum trois jours à la glacière, quoiqu'elle puisse se conserver beaucoup plus longtemps dans ces conditions, sans perdre notablement de sa virulence.

Pour faire les instillations nasales, on procède de la façon suivante : un aide maintenant l'animal, on introduit au moyen d'une seringue, la quantité voulue de liquide successivement dans l'une et l'autre narine, tout en renversant la tête de l'animal en arrière. Il faut maintenir la seringue en place quelques instants pour empêcher le rejet du liquide. On répète cette instillation pendant 3 jours ou 6 jours, suivant les cas; 24 heures après le dernier jour de traitement, on instille l'émulsion virulente de la même façon et, également, pendant 3 jours successifs; l'animal reçoit ainsi 6 cc. de la suspension de virus. Les animaux témoins reçoivent le même virus, en même temps et dans les mêmes conditions que les animaux traités.

Les instillations nasales de solutions chimiques ont été bien supportées; il y a eu, néanmoins, un peu d'irritation locale et d'écoulement nasal après le traitement à l'acide picrique.

Expérience I

Elle a porté sur le *tanin et l'acide picrique* : 4 singes ont été traités avec chacun des produits et 3 autres singes ont servi de témoins.

Voici résumé le détail de cette expérience :

1) *Solution de tanin à 4 %* dans l'eau distillée administrée les 11-12 et 13 octobre 1936. Du 13 au 15 octobre, 3 instillations de virus.

Macacus rhesus n^{os} :

9 : survie

35 : survie

36 : survie

37 : paralysé. Mort le 11^e jour (*).

L'examen histologique révèle des lésions positives.

Un seul cas de poliomyélite sur 4 singes éprouvés.

2) *Solution d'acide picrique à 0,64 %* dans l'eau distillée.

Le dispositif expérimental est le même que pour le tanin.

Macacus rhesus n^{os} :

38 : paralysé. Sacrifié (*) le 13^e jour.

Examen histologique : lésions de poliomyélite.

39 : survie.

41 : paralysé. Mort le 13^e jour.

Examen histologique : lésions de poliomyélite.

43 : survie.

Sur 4 animaux éprouvés, 2 cas de poliomyélite se sont déclarés.

(*) Nous comptons le temps écoulé à partir de la première instillation de virus.

(*) Lorsqu'un animal est agonisant, il est sacrifié sans attendre plus longtemps.

3) Animaux témoins : ils n'ont reçu que l'émulsion virulente (13-14-15 octobre).

Macacus rhesus n^{os} :

991 : survie.

46 : paralysé. Mort le 13^e jour.

Lésions positives à l'examen histologique.

47 : paralysé. Mort le 11^e jour.

Lésions positives à l'examen histologique.

Sur 3 animaux éprouvés, 2 cas de poliomyélite.

La protection par le tanin s'est montrée très efficace dans cette expérience, par rapport à ce que l'on observe chez les témoins.

Parmi les singes traités par l'acide picrique, 2 animaux sur 4 sont restés indemnes. Ce nombre est supérieur à celui des singes témoins n'ayant pas contracté la poliomyélite.

Nous avons éprouvé à nouveau ces singes, comme nous le verrons plus loin, mais nous pouvons déjà dire que tous ces singes ont finalement succombé à la maladie, soit qu'ils aient été inoculés par voie nasale, soit qu'ils l'aient été par voie intracérébrale et *qu'il ne s'agissait donc pas, pour les singes survivants, d'une immunité naturelle à la maladie.*

Expérience II

Nous avons, d'une part, repris le *tanin* et l'*acide picrique* pour avoir des résultats portant sur un plus

grand nombre d'animaux et, d'autre part, nous avons essayé une solution à 4 % d'*alun de sodium* et une solution à 2 % de *Planochrome*.

Ces différentes solutions ont été faites, non dans l'eau distillée, mais dans l'eau physiologique. Nous espérions réduire, par ce moyen, l'irritation de la muqueuse qui, peu intense avec le tanin, doit entrer en ligne de compte lorsqu'il s'agit de l'acide picrique. Cette nouvelle formule n'a d'ailleurs modifié en rien cette réaction de la muqueuse nasale.

Dans cette expérience, une première inoculation de virus par voie nasale (3 instillations à 24 heures d'intervalle) n'a produit, en tout et pour tout, qu'un unique cas de poliomyélite tant chez les témoins que chez les singes traités au préalable par les agents chimiques. Nous ne voyons pas de raison pour expliquer ce fait : le passage ordinaire avait été fait sur deux singes : un *Macacus rhesus* qui tomba malade le 5^e jour avec une paralysie du membre antérieur gauche et qui fut sacrifié agonisant le 7^e jour, et un *Cercopithecus callithrix* dont la paralysie débuta par la patte antérieure droite et qui fut sacrifié également le 7^e jour. L'examen histologique avait montré, dans l'un et l'autre cas, des lésions caractéristiques de poliomyélite. Il semble qu'il y ait eu, à ce moment, soit diminution spontanée du pouvoir virulent de la souche, soit renforcement de l'immunité naturelle de nos animaux pour des raisons inconnues jusqu'à ce jour.

Levaditi (les *Ectodermoses neurotropes*) a déjà in-

sisté sur ce phénomène, qu'il a constaté à plusieurs reprises (phénomène d'auto-stérilisation). (22).

Expérience III

Nous avons alors repris cette expérience en entier, six semaines plus tard. Les singes ont reçu, de nouveau, les solutions étudiées, suivies de l'administration de virus. Nous ne tiendrons compte que de la deuxième partie de l'expérience.

Nos essais ont porté sur 27 singes, tous de l'espèce *Macacus rhesus*, répartis de la façon suivante :

4 pour la solution du *tanin*.

4 pour la solution d'*acide picrique* (mais deux d'entre eux étant morts en cours d'expérience d'une affection intercurrente, nous ne les mentionnons pas).

7 autres singes pour l'*alun de sodium*.

8 enfin pour le *Planochrome*.

La série témoin comprend 4 singes.

1) *Solution de tanin* à 4 % dans l'eau physiologique.

Chaque singe reçoit :

du 2 au 4 mars 1937, 3cc. de la solution quotidiennement.

du 5 au 7 mars, 2cc. d'émulsion virulente chaque jour.

Macacus rhesus n^{os} :

67 : survie.

68 : le 14^e jour, impotence de la patte postérieure droite. Ce symptôme persiste quelques jours puis ré-

gresse petit à petit pour disparaître entièrement. Le singe redevient tout-à-fait normal. Cet animal, éprouvé par voie intracérébrale, six semaines plus tard, présente tous les symptômes d'une affection polio-myélitique et meurt le 11^e jour entièrement paralysé.

L'examen histologique de la moelle révèle les lésions caractéristiques d'une évolution aiguë de la maladie. Dans ce cas, à notre avis, la protection par le tanin peut être considérée comme efficace ; en effet, si le virus a pénétré dans l'organisme, c'est en très petite quantité, puisqu'il n'a donné naissance ni à une immunité, ni à des lésions chroniques.

69 : survie.

70 : meurt paralysé le 11^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

En résumé, *il n'y a qu'un seul cas de poliomyélite typique sur 4 singes.*

2) *Solution d'acide picrique à 0,64 % dans l'eau physiologique.*

Le dispositif expérimental est le même que dans l'expérience faite avec le tanin.

Macacus rhesus n^{os} :

71 : mort paralysé le 11^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

73 : mort paralysé le 14^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

Il y a là 2 cas de poliomyélite sur 2 animaux.

3) *Solution d'alun de sodium* à 4 % dans l'eau physiologique.

Le mode d'expérimentation est indentique aux deux précédents.

Macacus rhesus n^{os} :

83 : mort, paralysé le 11^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

84 : survie.

85 : paralysé ; sacrifié le 11^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

86 : paralysé ; sacrifié le 11^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

87 : forme fruste.

Le 9^e jour, le singe est malade. Il est inquiet et se sert avec une maladresse visible de sa patte postérieure droite. Puis tout redevient normal quelques jours plus tard.

Comme le singe n^o 68 (expérience III), cet **animal** est éprouvé par voie intracérébrale six semaines plus tard. On constate l'apparition d'un syndrome typique avec paralysie ascendante et mort le 11^e jour. L'examen histologique de la moelle montre des altérations typiques d'une évolution aiguë ; aucune lésion chronique. Nous considérerons également que pour ce singe la protection a été efficace.

88 : survie.

90 : survie.

Le traitement par l'alun de sodium n'a donc permis

que l'apparition de 3 cas de poliomyélite sur 7 animaux.

4) Solution de Planochrome à 2 % dans l'eau physiologique.

La technique de l'expérimentation est toujours la même.

Macacus rhesus n^{os} :

75 : paralysé ; sacrifié le 17^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

76 : paralysé ; sacrifié le 11^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

77 : paralysé ; sacrifié le 13^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

78 : survie.

79 : paralysé ; mort le 21^e jour.

Examen histologiques : *lésions chroniques*.

80 : survie.

81 : paralysé ; sacrifié le 11^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

82 : survie.

Dans cette expérience, il y a apparition de la maladie chez 5 singes sur 8.

Témoins.

Ils ont reçu 3 instillations nasales de virus les 5-6 et 7 mars.

Macacus rhesus n° :

92 : paralysé ; sacrifié le 13^e jour.

Examen histologique : *lésions chroniques*.

93 : paralysé ; sacrifié le 11^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

94 : paralysé le 11^e jour. Les jours suivants la paralysie n'augmente ni ne regresse et le singe survit.

Epruvé par voie intracérébrale le 26 avril (soit 50 jours plus tard) le singe reste indemne. Dans ce cas, nous considérons la maladie comme nettement démontrée puisqu'elle a suffi à immuniser l'animal contre une atteinte ultérieure.

95 : survie.

Il y a donc dans la série témoin, 3 cas de poliomyélite sur 4 singes.

Dans cette seconde série d'expériences, l'action produite par la solution de tanin confirme les résultats obtenus avec le même produit dans nos premiers essais, c'est-à-dire que le tanin se révèle capable de protéger les 3/4 des singes soumis à ce traitement contre une inoculation intranasale de virus poliomyélitique.

Dans le cas de l'alun de sodium, une certaine protection s'est également manifestée : plus de la moitié des singes a résisté à l'infection.

Avec la solution de *Planochrome*, il y a une certaine protection également, puisque nous n'avons vu

apparaître la poliomyélite que 5 fois chez 8 animaux, alors que dans la série témoin 3 singes sur 4 ont succombé. Mais cette action protectrice est peu nette et très discutable.

Par contre, l'acide picrique nous est apparu comme tout-à-fait incapable d'engendrer une protection contrairement à ce que nous avons obtenu dans le premier essai : tous les animaux traités ont succombé.

Nous résumons ces différentes expériences (du premier et du deuxième essai) en un seul tableau.

Substance employée	Nombre d'animaux traités	Nombre d'animaux ayant contracté la poliomyélite	Proportion des singes malades ramenée à 10	Protection
Tanin	8	2	2,5 : 10	Positive
Acide picrique	6	4	6,6 : 10	Douteuse
Alun de sodium .. .	7	3	4,3 : 10	Positive
Planochrome	8	5	6,2 : 10	Douteuse
Témoins	7	5	7,1 : 10	

En examinant les chiffres de ce tableau, on constate tout d'abord que, parmi les animaux ayant subi un traitement, aucune des séries n'a eu un nombre de morts aussi élevé que la série des singes témoins. On voit, ensuite, que *deux de ces substances se montrent franchement protectrices : l'alun de sodium et surtout le tanin*. Quoique nous ayons opéré sur un nombre relativement faible d'animaux, la différence est très nette entre ces deux séries et celle des témoins.

Pour le *Planochrome* et l'*acide picrique*, les chiffres sont beaucoup moins éloquents. Toutefois, il semble bien qu'il y ait un certain degré de protection, mais il faudrait pouvoir opérer sur un très grand nombre d'animaux pour affirmer de façon absolue ce résultat. (*).

Durée de la protection obtenue.

Nous avons essayé de voir, pour certains de ces singes, combien de temps durerait la protection. Cet essai n'a été fait que pour la première série d'expériences. Un mois après le traitement initial (3 instillations de produit suivies de 3 instillations de virus), tous les simiens survivants ont reçu, par voie nasale, 2 instillations à 24 heures d'intervalle de 2 cc. d'émulsion de virus.

Les résultats enregistrés ont été les suivants :

Expérience IV

1) Singes ayant reçu du *tanin* le 10, le 11 et le 12 octobre. Les 6 et 7 novembre, ils sont éprouvés par une nouvelle inoculation de virus.

Macacus rhesus n^{os} :

9 : survie.

(*) Nous ferons remarquer que, dans ce résumé, le calcul du taux de mortalité n'est donné qu'à titre d'indication très générale, étant donné justement, le très petit nombre d'animaux sur lequel ce calcul a été fait.

Il meurt le 19 janvier d'une inoculation intracérébrale de virus (pratiquée le 6 janvier). Il était donc resté parfaitement indemne jusque là.

35 : paralysé ; il est sacrifié le 10^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

36 : survie.

Comme le n° 9, il meurt le 18 janvier d'une inoculation intracérébrale.

Donc, *quatre semaines plus tard, le traitement initial se montre encore effectif dans 2 cas sur 3.*

2) Singes préalablement traités par *l'acide picrique*.

Macacus rhesus n°s :

39 : paralysé ; sacrifié le 10^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

43 : paralysé ; sacrifié le 14^e jour

Examen histologique : *lésions positives*.

Ici, la protection acquise par ces deux singes n'a pas persisté.

3) Le singe témoin n° 991, qui avait survécu à la première infection est, lui aussi, éprouvé les 6 et 7 novembre et meurt paralysé le 10^e jour avec examen histologique positif.

*
**

Emploi de pommade. L'application endonasale de substances chimiques sous forme de solution est sujette aux critiques; en effet, ces instillations nasales

ne sont pas aisées : les singes ne l'acceptent qu'avec répugnance et essayent toujours de rejeter le liquide. De plus, il existe cette irritation dont nous avons déjà parlé et qui, quoique peu intense, est suffisante pour déconseiller l'emploi de solutions plus concentrées. C'est pourquoi nous avons essayé des pommades : les agents chimiques à l'étude sont finement pulvérisés et mélangés à de la vaseline neutre stérilisée (en ajoutant, au besoin, un peu d'huile de vaseline pour rendre la préparation plus fluide et, partant, plus facile à appliquer).

Les substances employées sous cette forme ont été le *tanin* à 15 %, l'*alun de chrome* à 15 %, et le *sulfate de zinc* à 5 %.

Expérience V

Nous avons expérimenté sur 6 singes avec le tanin, sur 5 avec le sulfate de zinc et sur 6 avec l'alun de chrome ; 6 animaux ont servi de témoins.

Ces différentes substances ont été appliquées 6 jours de suite et, ensuite, l'émulsion virulente pendant 3 jours, soit :

du 3 au 8 mai : 6 applications de pommade.

du 9 au 13 mai : 3 instillations de 2 cc. de la suspension de virus.

Il n'est pas facile de mesurer avec précision, à chaque application, la quantité de mélange ainsi introduite dans le nez. Cependant, chaque singe a reçu, comme dose totale 20 gr. : 6 du mélange vaseline + produit chimique, ce qui correspond à 0 gr. 50 de

tanin, 0 gr. 50 d'alun de chrome et 0 gr. 20 de sulfate de zinc.

Les singes témoins ont reçu, de même, du 3 au 8 mai, 6 applications de vaseline pure et du 9 au 11 mai, 3 instillations de virus.

Voici les résultats obtenus dans ce premier essai :

1) *Tanin.*

Macacus rhesus n^{os} :

- 105 : survie
- 106 : survie.
- 107 : survie.
- 108 : survie.
- 109 : survie.
- 110 : survie.

2) *Sulfate de zinc.*

Macacus rhesus n^{os} :

- 111 : survie.
- 112 : survie.
- 113 : survie.
- 114 : survie.
- 116 : survie.

3) *Alun de chrome.*

N^{os} des singes :

- 117 : survie.
- 118 : survie.
- 119 : malade. Mort le 19^e jour.

Examen histologique : Aucune lésion caractéristique de poliomyélite.

120 : survie .

121 : survie.

122 : survie.

4) *Témoins*

Macacus rhesus n^{os} :

123 : mort le 19^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

124 : Paralysé ; mort le 14^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

125 : survie.

126 : survie.

127 : survie.

128 : survie.

Les résultats obtenus dans cet essai nous ont surpris, surtout à cause du peu d'animaux témoins ayant contracté la maladie. Nous avons alors pensé que, peut-être, la vaseline à elle seule empêchait la pénétration du virus et, dans l'expérience suivante, nous avons supprimé l'application de vaseline aux témoins.

Expérience VI

Elle a été faite un mois après la précédente, sur les mêmes singes. Du 8 au 14 juin, 6 singes ont reçu 6 applications de *vaseline au tanin*. Du 15 au 17 juin, 3 instillations intranasales de virus.

Dans les mêmes conditions, 5 singes ont été traités

au *sulfate de zinc* et 5 à l'*alun de chrome*. Les 4 animaux témoins survivant reçoivent seulement les 3 instillations de virus des 15, 16 et 17 juin.

1) *Tanin*.

Macacus rhesus n^{os} :

105 : paralysé ; sacrifié le 11^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

106 : survie.

107 : survie.

Examen histologique : *lésions positives*.

108 : survie.

Examen histologique : *lésions positives*.

109 : survie.

110 : mort le 4^e jour sans aucun signe de poliomyélite.

L'examen histologique a été entièrement *négatif*.

2) *Sulfate de zinc*.

N^{os} des singes :

111 : survie.

112 : paralysé ; sacrifié le 10^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

113 : mort non paralysé le 25^e jour.

Pas de lésion à l'examen de la moelle.

114 : paralysé : mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

115 : paralysé ; mort le 15^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

116 : paralysé ; sacrifié le 16^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

3) Alun de chrome.

Macacus rhesus n^{os} :

117 : paralysé ; sacrifié le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

118 : survie.

120 : survie.

121 : paralysé ; sacrifié le 16^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

122 : paralysé ; sacrifié le 9^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

4) Témoins.

Macacus rhesus n^{os}

125 : paralysé ; sacrifié le 13^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

126 : survie.

127 : survie.

128 : paralysé ; sacrifié le 10^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

Dans cette expérience, les résultats enregistrés ne sont pas comparables à ceux que nous avons obtenu précédemment. Il est probable que, lors du premier essai, l'émulsion de moelle n'était pas suffisamment virulente. Cependant les conditions dans lesquelles nous avons opéré nous semblaient satisfaisantes : les donneurs (*Macacus rhesus*) étaient typiquement quadriplégiques au moment de la mort et l'examen histologique avait révélé des lésions caractéristiques de la moelle. Nous nous trouvons encore une fois devant des variations dans le pouvoir virulent qui sont difficilement explicables.

Nous ne prendrons donc en considération que les chiffres du deuxième essai, que nous allons résumer, en ne tenant pas compte des singes ayant présenté un examen histologique négatif .

Substance employée	Nombre de singes traités	Nombre de singes malades	Proportion de singes malades
Tanin	5	3	6 : 10
Sulfate de zinc	5	4	8 : 10
Alun de chrome	5	3	6 : 10
Témoins	4	2	5 : 10

Nous n'avons obtenu, dans cette expérience faite en traitant les singes par des pommades à la vaseline,

aucune protection contre la pénétration du virus dans l'organisme. Le fait est remarquable pour le tanin, que nous avons trouvé très actif lorsqu'il était administré sous forme de solution liquide.

Pourquoi cette différence ? Une raison en est dans le très petit nombre d'animaux utilisés dans l'un et l'autre essai. Faire une moyenne sur quatre, cinq ou six singes, c'est s'exposer grandement aux susceptibilités individuelles des animaux employés. Et l'on sait très bien que chez les simiens, comme chez les humains, il existe un certain nombre de sujets réfractaires à la maladie de Heine-Medin.

Il y a peut-être aussi d'autres éléments à prendre en considération, et nous proposerons une explication à cet échec de la méthode basée sur l'emploi des pommades. Les corps chimiques n'agissent, d'une façon générale, qu'autant qu'ils sont en solution. Dans le cas de la pommade à la vaseline, les agents étudiés ne sont évidemment pas en solution, et seule la portion de substance qui sera dissoute dans les sécrétions physiologiques pourra agir sur la muqueuse. Au contraire, toute particule complètement enrobée dans de la vaseline perd la totalité de son pouvoir. Et si le mélange est soigneusement fait, la plus grande partie de l'agent chimique employé restera sans aucune action sur la muqueuse, donc ne la protégera pas.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Pour résumer l'ensemble des résultats fournis par nos expériences, nous dirons que le tanin et l'alun de sodium en solution aqueuse, administrés par voie nasale à des singes, quelques jours avant l'inoculation intranasale de virus poliomyélitique, se montrent capables de protéger 6 singes sur 8 dans le cas du tanin, 4 sur 7 dans le cas de l'alun de sodium. D'autre part, il apparaît que, au moins dans certains cas, cette protection peut durer environ un mois.

CHAPITRE II

HERPES

En même temps que sur la maladie de Heine-Medin, nous avons voulu essayer ce mode de traitement préventif sur d'autres infections également dues à des ultravirus et pénétrant dans l'organisme par les voies aériennes supérieures. Il était intéressant de faire cet essai, d'une part en raison des résultats que nous pouvions en obtenir, d'autre part pour tenter d'élucider le mode d'action des produits utilisés.

Nous avons expérimenté, tout d'abord, sur le virus de l'*herpès* administré au lapin, ce virus étant tout particulièrement intéressant tant par ses propres caractères, que par son étroite parenté avec l'agent de l'encéphalite épidémique, maladie dont la porte d'entrée est, en effet, d'après les conceptions actuelles, le nasopharynx.

C'est Grüter (24) qui le premier eut l'idée que les lésions herpétiques observées en clinique pouvaient être dues à un virus. L'expérimentation vint confirmer cette hypothèse : en effet, il essaya de produire une kératite expérimentale en infectant la cornée

d'un lapin avec des produits provenant d'une malade atteinte de kératite dendritique herpétique. L'essai réussit pleinement et, au bout de 24 heures, il vit se développer sur la cornée infectée une infiltration, d'abord localisée aux stries de scarification, et qui se développa rapidement pour donner une kératite diffuse reproduisant presque exactement les altérations de la cornée humaine. Et pour démontrer la transmissibilité de cette maladie, Grüter, puis Löwentstein (25) à partir de ce premier animal, firent une série de passages de cette kératite à un certain nombre de lapins. Il apparut alors que l'agent étiologique de cette affection était un virus spécifique, notion confirmée ultérieurement par de nombreux expérimentateurs qui tentèrent avec succès le passage au lapin de toutes les sortes d'herpès idiopathiques ou symptomatiques (l'herpès zoster excepté). Par ailleurs, ces expérimentateurs ne réussirent jamais à reproduire une kératite identique à la kératite herpétique, soit par inoculation de produits provenant d'autres manifestations cutanées, soit par différents traumatismes. Grüter ouvrait donc l'ère des recherches sur le virus herpétique, dont on découvrit rapidement, par la suite, les principaux caractères. Le plus important d'entre eux, c'est son affinité pour les centres nerveux, son neurotropisme. Doerr et Vöcking (26), en effet, s'étaient aperçus que certains lapins, après avoir fait une kératite herpétique habituelle, présentaient des troubles graves (convulsions, myoclonies, paralysies) traduisant l'atteinte des cen-

tres nerveux. L'examen histologique confirma l'existence de lésions encéphalitiques. A partir de ces animaux, Doerr et Vöchting, par une série de passages, purent renforcer l'affinité de ce virus pour le névraxe et obtinrent une souche de virus neurotrope produisant toujours une encéphalite chez le lapin. Dès 1920, les recherches de Levaditi et Harvier (27) sur l'encéphalite épidémique avaient permis d'obtenir, par inoculation au lapin, des lésions caractéristiques d'encéphalite et lorsqu'on put démontrer plus tard (28) la parenté véritablement très proche de ce virus avec celui de l'herpès, les expérimentateurs eurent alors entre les mains une souche encéphalo-herpétique dont les caractères sont nettement définis. Cette notion était de première importance, car elle venait confirmer des faits cliniques déjà connus. Depuis longtemps, en effet, on savait la participation du système nerveux dans certains herpès génitaux (herpès névralgique de Mauriac). C'est en partant d'observations de ce type que Ravaut et ses collaborateurs ont été conduits à faire systématiquement une ponction lombaire chez les malades atteints d'herpès génital. Ils ont trouvé, dans 80 % des cas, une réaction nette du liquide céphalo-rachidien (29).

La clinique et l'expérimentation étaient donc parfaitement d'accord sur l'affinité que présente le virus herpétique pour les centres nerveux.

Le lapin est l'animal de choix pour l'étude de ce virus. En effet, quel que soit le point d'inoculation du virus (cornée, peau, muqueuse, centres nerveux),

l'animal répondra toujours par une encéphalite typique dans un délai variant entre trois et sept jours suivant les cas. Les autres espèces animales qui se sont montrées également réceptives ne réagissent pas avec autant de fidélité : le cobaye, la souris blanche, le rat blanc, ne présentent pas toujours les symptômes d'une encéphalite, même si l'inoculation est intracérébrale. De plus, le passage d'animal à animal, pour ces espèces, est difficile à réaliser.

L'inoculation, chez le lapin, peut se faire de différentes manières, donnant dans chaque cas quelque particularité à la maladie : à la cornée, on aura d'abord une kérato-conjonctivite ; à la peau (soit par scarification, soit par injection intradermique), on verra apparaître, précédant l'encéphalite, une éruption papulo-vésiculeuse, reproduisant avec fidélité, dans certains cas, les vésicules de l'herpès humain. L'inoculation à la muqueuse nasale ne fut d'abord réussie que lorsqu'on prenait soin, auparavant, de traumatiser cette muqueuse par un procédé quelconque (Levaditi et Harvier), mais là encore la possession d'une souche neurotrope spécialement virulente permit à Levaditi d'infecter régulièrement les animaux sans leur faire subir de traitement préalable ; constatation confirmée par Da Fano (30), par Flexner et Amoss (31) et par Remlinger et Bailly (32). Nous-mêmes, dans la série d'expériences que nous relatons, avons eu des résultats positifs chez tous les lapins-témoins infectés par cette voie.

Levaditi, Hornus et Haber (33), confrontant ce mode

d'inoculation avec l'examen microscopique, constatent que le germe se localise sur la muqueuse nasale et y engendre des altérations inflammatoires formant un véritable « *chancre d'inoculation* ». Il y a donc une rhinite herpétique absolument comparable à la kératite de l'inoculation cornéenne.

Pour étudier les symptômes de la maladie, chez le lapin, nous prendrons pour type un animal infecté par voie intranasale, puisque c'est la voie d'inoculation que nous avons employée dans nos expériences.

L'animal reçoit 1 cc. dans chaque narine d'une émulsion de virus à 10 % (la souche employée est la souche dite « Bruxelles », entretenue depuis de longues années au laboratoire et très virulente pour le lapin. La suspension est faite avec du virus frais). Vers le troisième ou quatrième jour, le lapin semble malade; il est abattu, inquiet. Il commence souvent, dès ce moment, à trembler; la rhinite herpétique fait son apparition. Le lendemain, ces phénomènes s'accroissent : non seulement l'animal a des tremblements généralisés, mais aussi des secousses musculaires et même de véritables crises convulsives. On constate, à ce moment, une salivation extrêmement abondante, fait très caractéristique de l'encéphalite herpétique.

Dans l'intervalle des crises, l'animal est dans un état de raideur considérable : il est couché sur le flanc, en opisthotonos et les pattes étendues. Peu à peu s'installe une paralysie : atteignant d'abord l'arrière-train, elle envahit bientôt le corps tout entier et l'animal meurt vers le septième jour.

Lorsque le virus est inoculé directement dans le cerveau, l'évolution est plus rapide : dès le deuxième jour, l'animal tremble et salive et il meurt vers le quatrième jour.

Contrairement à ce qui se passe dans la poliomyélite expérimentale, les symptômes sont toujours semblables à eux-mêmes d'un animal à l'autre.

A l'examen histologique, on constate que les altérations intéressent à la fois, comme dans l'encéphalite humaine, les méninges, les vaisseaux, les éléments nerveux. Les *méninges* corticale et basale montrent une infiltration plus ou moins intense constituée par des éléments mononucléés : lymphocytes, gros macrophages et cellules plasmatiques. Les lymphocytes prédominent et leur disposition périvasculaire est des plus nettes. Ça et là, on constate des hémorragies intra-piémériennes. *Ecorce cérébrale* : on distingue, dans l'écorce cérébrale, les manchons périvasculaires si caractéristiques de l'encéphalite humaine. Les vaisseaux, en particulier les artérioles, sont entourés de gaines constituées par des lymphocytes et des cellules plasmatiques. A l'intérieur des canaux sanguins, on décèle souvent de véritables thrombus constitués par des leucocytes polynucléaires. Les altérations cellulaires ont, comme siège de prédilection, une région de l'hippocampe dénommée par Levaditi « zone élective ». Cette zone offre, du point de vue du diagnostic histopathologique de l'encéphalite expérimentale, une importance égale à celle de la corne d'Ammon dans la rage. Les lésions que l'on y rencontre prou-

vent l'affinité élective du virus pour les cellules nerveuses. En effet, les neurones de la substance grise corticale, les premiers contaminés, sont aussi les premiers lésés. Leur noyau devient vésiculeux, la chromatine nucléaire se désagrège et s'accumule à la périphérie de ce noyau. Quant au protoplasme, il perd son aspect tigroïde et laisse voir des formations qui retiennent fortement l'éosine. Très rapidement, de nombreux polynucléaires s'accumulent autour des cellules nerveuses lésées, dans l'espace péricellulaire. Ils envahissent le protoplasme du neurone et y creusent des logettes dues à la lyse du protoplasme par un ferment protéolytique d'origine leucocytaire. Ces polynucléaires ne tardent pas à montrer des lésions avancées de pycnose. Enfin, les phénomènes de neuronophagie y sont fort apparents (34).

EXPÉRIMENTATION

Nous avons réalisé, pour le virus de l'herpès chez le lapin, une expérimentation en tous points comparable à ce que nous avons réalisé chez le singe. Les substances étudiées sont les mêmes et elles sont employées aux mêmes concentrations : *solution de tanin* à 4 %, *d'alun de sodium* à 4 %, *de Planochrome* à 2 %, et *d'acide picrique* à 0,64 %. La technique des instillations est très simple : en maintenant le lapin, on lui renverse la tête et on instille la solution de produit ou l'émulsion virulente au moyen d'une seringue sans embout. Il faut maintenir la seringue en

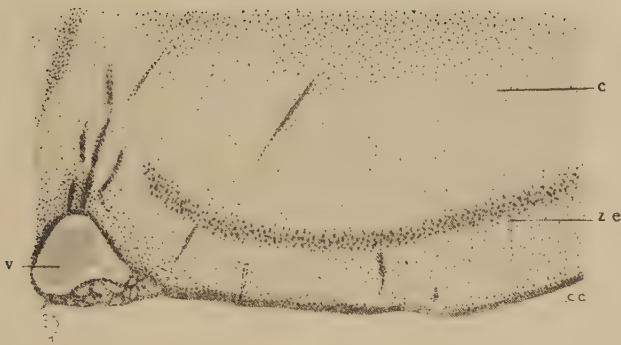


Fig. III. — Encéphalite du lapin. — Faible gross.

c = cerveau z e = zone élective

v = vaisseau

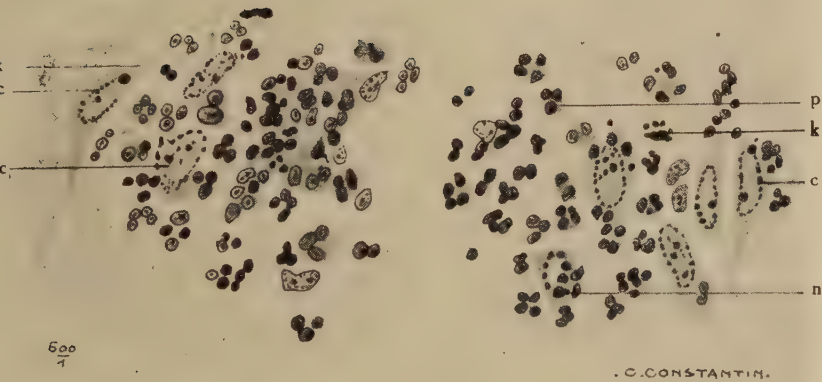


Fig. IV. — Encéphalite du lapin. — Fort gross.

Lésions cellulaires de la zone élective

c = cellule nerveuse à noyau altéré

k = polynucléaire à noyau caryolysé

n = cellule nerveuse envahie par les polynucléaires

p = polynucléaire

place quelques instants après l'instillation. Nous avons fait 3 instillations de la solution étudiée, à 24 heures d'intervalle (1 cc. dans chaque narine). Puis inoculation de virus dans le nez : on commence 48 heures après la troisième instillation de produit, et on administre encore cette émulsion le lendemain et le surlendemain : l'animal reçoit en tout 6 cc. de cette suspension virulente.

D'une façon générale, les lapins ont beaucoup moins bien supporté ce traitement que les singes. Avec les quatre produits que nous avons essayés, il y a eu une irritation locale assez marquée, mais surtout avec le *Planochrome* et l'acide picrique. Dans le cas de ce dernier, dès le lendemain de la première instillation, la muqueuse nasale apparaissait rouge et enflammée et il y avait production abondante de mucus. Ceci se passe avant toute inoculation de virus; ce phénomène ne peut donc être confondu avec la rhinite herpétique.

Ces inconvénients ont été grandement atténués quand nous avons employé une pommade à la vaseline : nous en reparlerons plus loin.

Expérience VII

Dans cette expérience, nos essais ont porté sur 4 lapins pour l'alun de sodium, 4 pour l'acide picrique, 4 pour le *Planochrome*, 3 pour le tanin et 3 pour la série témoin.

1) *Alun de sodium.*

Les 4 lapins reçoivent les 25-26 et 27 février, 3 instillations nasales de la solution à 4 %.

Les 1^{er}, 2 et 3 mars, 3 instillations de l'émulsion virulente.

Lapins

N^{os} 911 : mort le 9^e jour (*).

Examen histologique : *lésions positives.*

912 : Mort le 8^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

913 : Mort le 9^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

914 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : lésions peu importantes. *Méningite légère.*

2) *Tanin en solution à 4 % :*

Même technique que pour l'alun de sodium.

N^{os} 927 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

916 : Mort le 6^e jour.

Pas d'altérations caractéristiques.

918 : Mort le 2^e jour.

Nous ne le comptons pas dans l'expérience, car ce délai est trop court pour que le virus ait eu le temps d'agir.

(*) Nous ne reparlerons pas des phénomènes précédant la mort et que nous avons observés chez tous nos animaux.

3) *Acide picrique en solution à 0,64 %.*

N^{os} 919 : Mort le 9^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

920 : Mort le 8^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

921 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

922 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

4) *Planochrome en solution à 2 %.*

N^{os} 923 : Mort le 6^e jour.

Examen histologique : pas de lésions
caractéristiques.

924 : Mort le 8^e jour.

Examen histologique : pas de lésions
caractéristiques.

925 : Mort le 10^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

926 : Mort le 2^e jour.

Nous ne le compterons pas.

5) *Témoins.*

Ils n'ont reçu que les 3 instillations de virus.

N^{os} 928 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

929 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

930 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

En résumé, cette expérience nous fournit donc des résultats négatifs. Nous allons examiner le cas particulier de chacune des solutions employées.

On voit, en effet, que des animaux traités soit par l'alun de sodium, soit par l'acide picrique, aucun ne survit après l'inoculation virulente ; ils ont tous succombé entre le 7^e et le 9^e jour, et présentent, à l'examen histologique, les altérations caractéristiques de l'encéphalite herpétique. *On peut donc affirmer que ni l'alun de sodium, ni l'acide picrique, ne sont capables d'empêcher la pénétration du virus encéphaloherpétique chez le lapin lorsque ce virus est inoculé dans les cavités nasales.*

Pour le *Planochrome*, les résultats sont moins évidents car, si 3 lapins sur 3 sont morts dans les délais habituels et avec les signes cliniques d'une encéphalite, nous n'avons pas trouvé les lésions histologiques confirmant la nature de la maladie. Cependant, il est fort possible, et même probable, qu'il faille imputer la mort de ces animaux au virus herpétique, d'abord à cause des symptômes cliniques très nets qu'ils présentaient et, d'autre part, parce que l'on peut observer cette même absence de lésions chez des lapins dont le cerveau se révèle néanmoins pathogène lorsqu'on l'inocule à des lapins neufs. Levaditi, Hornus et Haber rapportent le fait à plusieurs reprises.

Quant au *tanin*, deux animaux seulement comptent pour l'expérience. Ils sont morts tous les deux le 7^e jour et, quoique l'un d'eux présente un examen histologique négatif, nous considérons la protection par le tanin comme totalement inefficace.

On constate donc, dans cette expérience, qu'il y a, chez les animaux traités, autant de morts que dans la série témoin, et que ces animaux ont succombé avec des signes d'encéphalite, dans les mêmes délais que les lapins témoins. *L'expérience est donc entièrement négative du point de vue protection, par les solutions que nous avons essayées.*

*
**

Pommades

Comme pour les singes, nous avons voulu supprimer l'irritation produite en incorporant l'agent chimique étudié dans de la vaseline.

Expérience VIII

Nous avons introduit dans les narines de trois lapins une pommade à la vaseline contenant 15 % de tanin. Deux lapins ont reçu de la vaseline pure; deux autres uniquement l'émulsion virulente.

Du 16 au 23 juin, 7 instillations nasales de pommade.

Du 24 au 27 juin, 3 instillations de virus.

1) Tanin.

Lapins

N^{os} 454 : Mort le 5^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

455 : Mort le 4^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

457 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

2) *Témoins ayant reçu de la vaseline pure.*

N^{os} 458 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

459 : Mort le 5^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

3) *Témoins n'ayant pas reçu de vaseline.*

N^{os} 460 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

461 : Mort le 5^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

Il y a donc similitude absolue quant au sort de ces différents animaux; on ne constate aucun effet protecteur.

CONCLUSION

Cet essai de protection des lapins avec des substances chimiques diverses instillées dans les narines avant l'inoculation de virus encéphalo-herpétique par la même voie, a donc complètement échoué, quel que soit le produit employé et quelle que soit la forme de l'emploi. Nous examinerons dans les conclusions de ce travail ce qui pourrait, à notre avis, motiver cet échec.

CHAPITRE III

ENCEPHALITE AMERICAINE (SAINT-LOUIS)

Nous avons réalisé une autre série d'expériences de protection, du même type que celles que nous venons de relater, en prenant comme agent infectieux le virus de l'encéphalite américaine. Cette encéphalite, qui fit son apparition sous forme épidémique à Saint-Louis (Missouri), en 1932, puis dans d'autres villes des Etats-Unis, quoique très proche de la maladie de von Economo, en diffère cependant par un certain nombre de signes distinctifs : symptômes cliniques, réactions sérologiques, caractères expérimentaux (*). Nous ne parlerons que de ces derniers, qui permettent de différencier les deux affections. L'agent étiologique de la maladie a été isolé simultanément en 1933 par Muckenfuss, Armstrong et Mc Cordock (35), et par Webster et Fite (36), qui en ont défini les principaux caractères : il s'agit d'un virus ultrafiltrable, doué d'une très grande affinité pour les centres ner-

(*) On trouvera dans un article récent de C. Levaditi, R. Schœn et J. Levaditi (*Presse Médicale*, 1934-2, p. 1973), une mise au point et une bibliographie très complètes de cette question.

veux et que l'on peut conserver par passages répétés sur l'animal. Les premiers essais de contamination ont été faits sur des singes : ceux appartenant à l'espèce *Macacus rhesus*, et ceux-là seulement, se sont montrés réceptifs. Webster et Fite ont essayé ensuite diverses espèces animales : seule la souris blanche présente, à la suite de l'inoculation, les symptômes d'une encéphalite et se montre capable de transmettre la maladie à d'autres animaux de même espèce par passages répétés.

Il en résulte que ces deux virus (celui de la maladie de von Economo et le virus américain) se distinguent l'un de l'autre par l'essai sur l'animal; le virus herpéto-encéphalitique confère régulièrement la maladie aux singes *Cercopithecus callithrix* et *Cebus olivaceus*, ainsi qu'au lapin, rarement à la souris, jamais au *Macacus rhesus*. Le virus de l'encéphalite de Saint-Louis, au contraire, est pathogène pour *Macacus rhesus* et pour la souris, et pour ces deux espèces animales seulement.

L'inoculation de virus à la souris, d'abord réalisée par voie intracérébrale, peut se faire également par instillations nasales; elle réussit, en général, sur la totalité des animaux employés. Les symptômes de la maladie chez la souris se présentent de la façon suivante, que l'inoculation soit faite par voie intracérébrale ou par voie intranasale; dès le troisième jour, il existe une atteinte visible de l'état général : la souris reste abattue, le poil hérissé; rapidement apparaît un tremblement généralisé. Bientôt (quatrième,

cinquième jour), l'aspect des animaux est caractéristique : ils sont extrêmement agités et présentent une série de crises tétaniques, se succédant plus ou moins rapidement. Puis, petit à petit, cet état fait place à une prostration qui se termine par la mort de l'animal, généralement vers le sixième jour.

Histologiquement, les lésions produites par cette encéphalite intéressent aussi bien la moelle épinière que l'encéphale (corne d'Ammon et lobe piriforme). On y voit des altérations de méningite et de périvascularite monocytaire ; en certains points, on décèle des lésions d'encéphalite aiguë avec destruction complète des éléments nerveux et neuronophagie. Ces lésions sont très voisines de celles que l'on rencontre dans l'encéphalite herpétique du lapin.

EXPÉRIMENTATION

Dans une première expérience, nous avons essayé l'action protectrice, par administration préventive, de solutions aqueuses de *tanin*, d'*alun de sodium* et de *Planochrome* aux mêmes concentrations que lors des essais antérieurs. La technique utilisée est la même que chez les singes et les lapins : la solution est instillée une fois par jour pendant trois jours, ou pendant six jours, puis elle est suivie de l'inoculation intranasale de l'émulsion virulente que l'on répète également pendant trois jours. Les quantités de substances actives données sont difficiles à mesurer : nous avons instillé, chaque jour, III à V gouttes environ de la solution.

Expérience IX

Tanin en solution à 4 %

La solution est administrée 6 jours de suite et suivie de 3 instillations de suspension de virus (*).

Souris

N^{os} 37 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

38 : Mort le 8^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

39 : Mort le 9^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

40 : Mort le 8^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

41 : Survie.

Soit 4 morts d'encéphalite sur 5 souris.

Alun de sodium en solution à 4 %.

Souris

N^{os} 42 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : négatif.

43 : Survie.

44 : Survie.

45 : Survie.

46 : Survie.

Traitées par la solution d'alun de sodium, 4 souris sur 5 ont survécu.

(*) Il s'agit toujours de suspension à 10 % de virus frais.

Acide picrique en solution à 0,64 %.

Souris

N° 47 : Mort le 7^e jour.

Pas d'examen pratiqué (animal dévoré).

48 : Mort le 7^e jour.

Pas d'examen pratiqué (idem).

49 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

50 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

51 : Mort le 9^e jour.

Pas d'examen (idem).

Dans cette série, nous constatons la mort de 5 souris sur 5 et, quoique, pour 3 d'entre elles, nous n'ayons pu faire d'examen microscopique, nous pensons qu'il s'agissait bien d'encéphalite en raison des symptômes cliniques que ces animaux présentaient.

Planochrome en solution à 2 %.

Souris

N° 52 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

53 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

54 : Mort le 11^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

55 : Survie.

56 : Survie.

Ainsi, 3 souris sont mortes sur 5 animaux en expérience.

Témoins :

Ces souris n'ont reçu que les 3 instillations de virus.

Souris

N^{os} 57 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *négatif*.

58 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

59 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

60 : Mort le 9^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

61 : Survie.

Soit 4 souris mortes sur 5 dans la série témoin.

En résumé, la protection par l'alun de sodium s'est montrée très efficace par rapport à ce que l'on constate dans la série témoin. Parmi les souris traitées par le Planochrome, 3 animaux sur 5 sont restés indemnes (une seule survie sur 5 chez les témoins). L'acide picrique n'a réussi à protéger aucune des souris inoculées.

Expérience X

Nous avons, dans cette deuxième expérience, d'abord repris le *tanin*, dont les résultats, dans l'expérimentation sur le singe (virus poliomyélitique) avaient été très encourageants. Les autres substances employées ont été l'alun de chrome, le sulfate de zinc et, enfin, le mélange acide picrique-alun de sodium

qui, en solution dans l'eau physiologique, avait été étudié par Armstrong comme agent protecteur chez les enfants (14).

Dans cet essai, nous avons voulu pouvoir confirmer le diagnostic d'encéphalite en vérifiant la virulence du cerveau de chaque souris ayant succombé à l'inoculation. Il nous est arrivé, en effet, chez plusieurs des souris de la première expérience, de ne pas trouver d'altérations typiques à l'examen histologique ; il est possible, toutefois, que le névraxe de telles souris contienne du virus. Pour s'en assurer, le cerveau de chacun des animaux morts, mis en suspension dans l'eau physiologique, est inoculé, par voie intracrânienne, à deux souris neuves. Suivant que ces animaux de passage mourront ou non d'encéphalite, nous pourrons affirmer alors que la souris donneur était ou non porteur de virus.

Tanin en solution à 4 %.

Du 20 au 22 avril, 3 instillations nasales de la solution.

Du 23 au 25 avril, 3 instillations de virus.

Souris

N^{os} 68 : Mort le 6^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

Une seule souris de passage : elle est *positive*.

69 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

2 souris de passage *positives*.

70 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *négatif*.

2 souris de passage *positives*.

71 : Mort le 11^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

2 souris de passage : l'une est morte le 4^e jour avec peu de lésions à l'examen histologique ; l'autre, morte le 5^e jour, a un examen histologique *négatif*.

72 : Survie.

Il y eut donc, ici, 4 souris mortes sur 5.

Sulfate de zinc en solution à 1 %.

La technique est la même que pour le tanin.

Souris n^{os} :

73 : Mort le 6^e jour.

Examen histologique : *négatif*.

2 souris de passage : elles sont mortes l'une et l'autre le 4^e jour avec un examen histologique *positif* et un examen *négatif*.

74 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

2 souris de passage *positives*.

75 : Mort le 10^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

2 souris de passage *positives*.

76 : Mort le 10^e jour.

Examen histologique : très peu de lésions d'encéphalite.

2 souris de passage : l'une est morte le

4^e jour avec un examen *positif* ; l'autre a survécu.

77 : Survie.

Nous avons dans ce groupe, 4 souris mortes sur 5.

Alun de chrome en solution à 4 %.

Souris n^{os} :

79 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

2 souris de passage *positives*.

80 : Mort le 10^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

2 souris de passage meurent le 5^e jour et dont une seule présente un *examen positif*.

81 : Mort le 13^e jour.

Examen histologique : *négatif*.

Pas de passage, le cerveau étant très autolysé.

82 : Survie.

La cinquième souris de la série est morte de maladie intercurrente.

3 souris sur 4 sont mortes d'encéphalite dans ce groupe traité par la solution d'alun de chrome, 2 d'entre elles avec un retard marqué.

Solution d'acide picrique et d'alun de sodium à 0,50 % de chaque.

Souris N^{os} :

83 : Mort le 5^e jour.

Examen histologique ; *négatif*.

Les deux souris de passage sont mortes au bout de 24 heures (le cerveau de la souris 83 ayant probablement été infecté).

84 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

2 souris de passage *positives*.

85 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

2 souris de passage *positives*.

86 : Mort le 8^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

2 souris de passage *positives*.

Les 5 souris de ce groupe sont mortes d'encéphalite avec des examens et des passages sur l'animal positifs, sauf la souris 83.

Témoins.

Les souris ont reçu 3 instillations nasales de la suspension de virus

Souris n^{os} :

88 : Mort le 6^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

2 souris de passage *positives*.

89 : Mort le 6^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

une seule souris a été éprouvée : elle était *positive*.

90 : Mort le 7^e jour.

Pas d'examen.

Pas de passage, le cerveau étant très autolysé .

91 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

2 souris de passage *positives.*

92 : Mort le 7^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

2 souris de passage *positives.*

Dans cette série témoin, les 5 souris sont mortes les 6^e et 7^e jours avec examen histologique positif ; le virus employé possédait donc un pouvoir pathogène normal.

Pour rendre plus clairs ces résultats, nous les résumons en un seul tableau.

Substance employée	Nombre d'animaux traités	Nombre d'animaux survivants	Nombre d'animaux survivants ramené à 10
Alun de sodium	5	4	8 : 10
Planochrome	5	3	6 : 10
Alun de chrome	4	1	2,5 : 10
Tanin	10	2	2 : 10
Sulfate de zinc	5	1	2 : 10
Acide picrique	5	0	0
Acide picrique + alun de sodium . .	5	0	0
Témoins	10	1	1 : 10

CONCLUSION

En examinant les chiffres de ce tableau, deux remarques s'imposent immédiatement : *c'est, d'abord l'action tout à fait inefficace de l'acide picrique, soit seul, soit mis en solution avec de l'alun de sodium* (on a même l'impression que l'imprégnation de la muqueuse nasale par cet argent irritant favorise la pénétration du virus : toutes les souris traitées, sans exception, ont succombé à l'inoculation de virus avec un examen histologique positif, alors que, même chez les témoins, nous ne voyons pas un chiffre de mortalité aussi élevé). Ensuite, *l'action protectrice évidente de l'alun de sodium* grâce auquel 4 souris sur 5 ont survécu et dont la cinquième avait un examen histologique négatif. Parmi les autres substances étudiées, *le Planochrome a protégé 2 souris sur 5* et, parmi les souris mortes, l'une d'elles n'a succombé qu'avec un retard net. *Pour l'alun de chrome, le tanin et le sulfate de zinc* quoiqu'il y ait eu dans ces séries moins de souris mortes que dans la série témoin, *on ne peut affirmer leur action préservatrice.*

CHAPITRE IV

PESTE AVIAIRE

La peste aviaire est une maladie contagieuse qui sévit sur tous les animaux de basse-cour et, principalement, sur les poules et les faisans. Après une période d'hyperthermie, accompagnée d'inappétance, somnolence, hérissément des plumes, teinte violacée de la crête, la température s'abaisse progressivement et la mort survient au bout de quatre à huit jours.

Un virus de la peste aviaire, pathogène pour la souris (*), a été isolé par Doerr, Saidenberg et Withmann (37), Collier (38), Jansen et Nieschultz (39). Les auteurs ont étudié les divers caractères de cette souche, son affinité pour le foie, où il crée des altérations visibles macroscopiquement et microscopiquement, et son affinité, aussi, pour le système nerveux : le cerveau de souris morte de peste aviaire est virulent lorsqu'on l'inocule à une autre souris.

L'inoculation à la souris peut se faire par des voies

(*) Contrairement au virus de la peste aviaire proprement dit qui ne l'est pas.

différentes : intracérébrale, intrapéritonéale, sous-cutanée, intranasale, digestive, testiculaire, voie du conduit auditif externe (40). Nous avons essayé, également, avec P. Haber, la voie vaginale, et avons réussi à conférer la maladie par ce moyen à toutes les souris en expérience (*).

La maladie a une évolution très rapide : dès le lendemain de l'inoculation, les souris sont malades ; elles ont le poil hérissé, l'air abattu, restent dans un coin sans bouger ; elles meurent généralement le 3^e jour. Lorsque l'inoculation se fait par instillation nasale, l'incubation dure un peu plus longtemps.

A l'autopsie, le foie présente un aspect graisseux très caractéristique : il est jaunâtre, tacheté de rouge et très friable. Le dosage des graisses confirme cet aspect : II, 6 % de lipides au lieu de 4,86 % normalement (Levaditi, R. Coquoin et Haber (41). L'examen histologique du foie montre des altérations intenses (42). La lésion initiale consiste en une accumulation discrète de polynucléaires dans certains capillaires intralobulaires. Aussitôt après, un foyer de dégénérescence se constitue autour de cet amas de globules blancs. Les altérations nucléaires consistent en une fragmentation de la chromatine qui se dispose au pourtour du noyau. On constate, à l'intérieur des noyaux altérés, des granulations oxyphiles. Toutes ces modifications s'estompent et sont masquées par une surcharge graisseuse considérable de la cellule hé-

(*) Expérience inédite.

patique. Le plus souvent, le cytoplasme est farci de granulations extrêmement fines (2 à 3 dixièmes de μ) et homogènes, se colorant en rouge par la méthode de Mann et en noir par l'hématoxyline ferrique. Les corpuscules élémentaires oxyphiles sont, soit dispersés, soit groupés en véritables colonies rondes, ovales ou polygonales. A une phase plus avancée, des corps oxyphiles prennent naissance aux dépens des corpuscules élémentaires. Enfin, dans quelques rares cellules hépatiques, de véritables corps de Negri achèvent l'évolution intracytoplasmique du virus. La ressemblance est saisissante entre ces inclusions cytoplasmiques et celles que le virus rabique des rues détermine dans certains neurones de l'encéphale. D'ailleurs, Kleine (43) en avait décelé de semblables dans les cellules nerveuses cérébrales de jeunes oies inoculées avec du virus de peste aviaire.

Le fait que l'on puisse conférer la peste aviaire aux souris en inoculant le virus par voie intranasale, nous a amenés à essayer dans ce cas le traitement préventif par solutions chimiques instillées dans les narines.

Expérience XI

Chaque souris reçoit, quotidiennement, quelques gouttes de la solution étudiée ; cette instillation est faite 3 fois. Le quatrième jour, on inocule par la même voie IV gouttes de l'émulsion virulente. On répètera cette inoculation 2 fois encore.

Les substances étudiées ont été les mêmes que dans les expériences précédentes : solution aqueuse de *tanin* à 4 %, d'*acide picrique* à 0,64 % de *Planochrome* à 2 %. Nous avons procédé, pour chaque souris, à un examen histologique du foie et à une inoculation intrapéritonéale du cerveau à 2 souris neuves.

Tanin.

Souris N^{os} :

493 : Mort le 4^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

2 souris de passage *positives.*

494 : Mort le 8^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

2 souris de passage *positives.*

495 : Mort le 10^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

Une souris de passage : elle est *positive.*

496 : Mort le 10^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

2 souris de passage *positives.*

497 : Mort le 10^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

1 souris de passage : *positive.*

Acide picrique :

Souris N^{os} :

498 : Mort le 8^e jour.

Examen histologique : *lésions positives.*

2 souris de passage *positives.*

- 499 : Mort le 11^e jour.
Examen histologique : *lésions chroniques*.
2 souris de passage *positives*.
- 500 : Mort le 12^e jour.
Examen histologique : *lésions positives*.
2 souris de passage *positives*.
- 501 : Mort le 16^e jour.
Examen histologique : *lésions chroniques*.
2 souris de passage *positives*.
- 502 : Mort le 20^e jour.
Examen histologique : *lésions très chroniques*.
2 souris de passage : une seule est *positive*.

Planochrome.

Souris N^{os} :

- 503 : Mort le 8^e jour.
Examen histologique : *lésions positives*.
2 souris de passage *positives*.
- 504 : Mort le 12^e jour.
Examen histologique : *lésions positives*.
2 souris de passage *positives*.
- 505 : Mort le 12^e jour.
Examen histologique : *lésions chroniques*.
2 souris de passage *positives*.
- 506 : Mort le 16^e jour.

Examen histologique : *lésions chroniques*.

1 souris de passage : *négative*.

507 : Mort le 20^e jour.

Examen histologique : *très légères lésions chroniques*.

2 souris de passage *positives*.

Témoins.

Souris N^{os} :

513 : Mort le 10^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

Pas de passage.

514 : Mort le 12^e jour.

Examen histologique : *lésions positives*.

2 souris de passage *positives*.

515 : Mort le 17^e jour.

Examen histologique : *lésions chroniques*.

2 souris de passage : une seule souris *positive*.

Examen histologique : *lésions chroniques*.

516 : Mort le 17^e jour.

1 souris de passage : *négative*.

517 : Mort le 17^e jour.

Examen histologique : *lésions chroniques*.

2 souris de passage : *négative*.

CONCLUSION

En résumé, *les résultats fournis par cette expérience sont entièrement négatifs : toutes les souris inoculées sont mortes de peste aviaire, qu'elles aient subi un traitement préalable ou qu'elles fassent partie de la série témoin.*

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE DU MECANISME DE L'ACTION PROTECTRICE

Nous avons essayé de préciser si, histologiquement, on pourrait déceler l'action exercée par les agents étudiés dans nos essais. Nous avons pratiqué des examens microscopiques, soit simplement de la muqueuse nasale d'animaux ayant subi le traitement, soit au moyen d'un artifice permettant de mieux étudier cette action.

Nous avons examiné la muqueuse, soit en fixant un fragment, prélevé dans sa partie olfactive, à plat sur une lamelle (singe), soit en faisant une coupe transversale des cavités nasales dans leur ensemble (souris).

Cet examen direct chez le singe ne nous a pas montré une grande différence entre la muqueuse d'un animal traité par le tanin, et celle d'un animal témoin, sauf un certain degré de congestion dans le cas du premier.

Pour la souris, nous avons désiré examiner la muqueuse nasale en place (avec ses rapports normaux). Nous avons, pour cela, prélevé tout le museau et l'avons fixé dans une solution de formol à 10 %, contenant 5 % d'acide trichloracétique. Au bout de quelques jours, la décalcification est complète et l'on peut alors obtenir des préparations des cavités nasales dans leur ensemble, en coupant le bloc perpendiculairement à l'axe de ces cavités. Sur des coupes ainsi préparées, il est plus aisé de saisir une différence entre les souris normales et les souris traitées, qu'on ne peut le faire chez le singe ; il y a, chez les sujets traités non seulement congestion, mais encore un œdème souvent très important de la muqueuse avec production abondante de mucus. Ces examens ont porté sur des souris traitées par la solution de tanin.

Olitzky et Cox (12), puis Rake et Cox (44), examinant également la muqueuse nasale de souris traitées par le tanin, n'ont pas vu de différence essentielle entre ces souris et des souris normales. Ils ont eu alors l'idée d'appliquer la méthode de Clark au bleu de Prusse, pour souligner des différences existant entre animaux traités et non traités.

Clark (45), pour étudier les relations existant entre les cavités nasales et l'espace sous-arachnoïdien, a mis au point une technique des plus intéressante. Il utilise un mélange composé, à parties égales, d'une solution de ferrocyanure de potassium à 10 %, et d'une solution de citrate de fer ammoniacal, également à 10 %. On injecte 2 cc. de ce mélange dans les

cavités nasales d'un lapin; l'animal est sacrifié au bout d'un temps variable, et toute la partie antérieure de la tête est prélevée en un seul bloc et fixée dans du formol à 10 %, auquel on ajoute 5 % d'acide chlorhydrique. Cette solution produit alors un précipité de bleu de Prusse en fines granulations, dont la localisation indique avec précision le chemin parcouru par la solution au moment où l'on sacrifie l'animal. Le précipité de bleu de Prusse est très visible sur les préparations auxquelles on n'a fait qu'une coloration de fond. Cette méthode a l'avantage, lorsque la fixation est faite très rapidement après la mort, que les granulations de bleu de Prusse ne diffusent pas à travers les tissus intacts, après la mort. Les préparations les plus intéressantes sont fournies par des lapins sacrifiés entre une heure et trois heures après l'instillation intranasale de la solution. Nous citons un examen donné par Clark dans son mémoire : macroscopiquement, on constate que les cavités nasales sont colorées à leur partie supérieure. Sur la face antérieure du lobe olfactif droit et sur la face antéro-supérieure du lobe gauche, on aperçoit une teinte bleue des petites racines du nerf olfactif au niveau de la lame criblée de l'ethmoïde, teinte que l'on peut voir jusqu'à l'insertion de ses racines sur le bulbe olfactif.

Microscopiquement, on retrouve cette absorption de bleu dont les granules délimitent les gaines nerveuses et, de plus, dessinent un fin plexus qui semble être lymphatique.

En divers points, les faisceaux nerveux olfactifs sont nettement délimités par du bleu disposé le long des gaines. En déplaçant la préparation, on constate que les granules sont localisées autour du faisceau nerveux, dans les espaces intercellulaires de la gaine périneurale, tandis que, parfois, on observe des granulations à l'intérieur même du faisceau, entre les fibres nerveuses.

Nous avons reproduit exactement la technique de Clark. L'examen microscopique des cavités nasales nous a montré de fines granulations de bleu de Prusse à la surface de la muqueuse, ainsi que dans les cellules de la muqueuse, où elles se groupent autour des noyaux. On voit des trainées de granulations pénétrant entre les cellules de l'épithélium, jusqu'à la basale, où elles forment une assise très nette. Dans les muscles striés et autour d'eux, on décèle un précipité bleu. On le voit également dans les gaines nerveuses et dans le tissu conjonctif séparant les fibres nerveuses, mais *jamais à l'intérieur même de la fibre*. Dans la tunique des vaisseaux sanguins et probablement des lymphatiques, on voit également de fins granules de bleu (*).

Chez la souris, nous avons fait également un exa-

(*) Nous avons employé, comme coloration de fond, la fuschine basique, qui fait très clairement ressortir le précipité bleu. La technique est la suivante :

Colorer 30 à 60 min. dans une solution à 1 % de fuchsine basique. Laver un temps égal dans de l'eau distillée. Laver à l'alcool quelques instants et régresser la coloration à l'alcool acétique à 1 %. Les noyaux sont pourpres sur fond rose.

men des cavités nasales par la même méthode et avons obtenu des résultats très comparables à ce que l'on voit chez le lapin : les granulations de bleu de Prusse sont disposées à la surface de la muqueuse et dans les espaces inter-cellulaires. On les trouve également dans la profondeur, entre les cellules de la sous-muqueuse, et là encore dans la tunique des vaisseaux et dans les gaines nerveuses. *Il y a donc une pénétration de la solution instillée jusque dans la profondeur des tissus tapissant les fosses nasales : on retrouve ce précipité de bleu jusqu'au contact du cartilage et de l'os.* (Fig. V).

Nous avons, ensuite, pratiqué ce même examen chez des souris ayant subi, au préalable, le traitement à l'*alun de sodium*. Ces souris reçoivent, en instillations nasales, la solution d'alun de sodium à 4 % pendant trois jours. Le quatrième jour au lieu d'instiller une émulsion virulente, comme dans l'expérience IX, on leur administre la solution de ferrocyanure de potassium et de citrate de fer ammoniacal. Les souris sont sacrifiées une heure après. La préparation des pièces est la même que celle que nous avons décrite. A l'examen microscopique, les coupes présentent une grande différence avec celles dont nous venons de parler. Sur la figure VI (souris traitée) on constate que le bleu de Prusse forme un précipité abondant à la surface de la muqueuse, beaucoup plus dense que ce que l'on observe sur la figure V.

Par contre, dans la profondeur des tissus, on ne

voit pas trace de précipité : il n'y a de granulations, ni dans les cellules, ni dans les espaces intercellulaires, ni dans les tuniques des vaisseaux, ou dans les gaines nerveuses. On a l'impression que la solution administrée a été arrêtée par un obstacle à la surface des cellules épithéliales. Cette notion correspond bien à ce que l'on pouvait imaginer de l'action des substances employées, c'est-à-dire que la *protection obtenue dans nos expériences par l'alun de sodium et le tanin* devait être en rapport non pas avec une action directe sur le virus, mais avec la formation d'un obstacle mécanique à la propagation de ce virus. Le fait qu'un tel traitement empêche aussi bien la pénétration d'un liquide inorganique dans les tissus, vient confirmer cette conception.

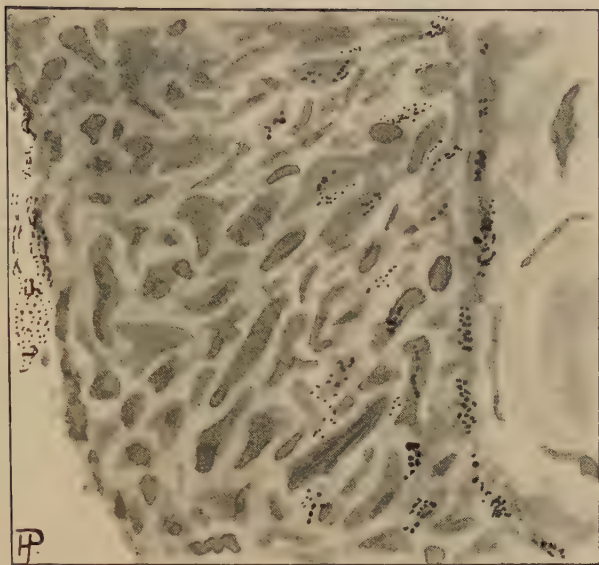


Fig. V — Précipité de bleu de Prusse dans la muqueuse nasale d'une souris normale.



Fig. VI — Précipité de bleu de Prusse dans la muqueuse nasale d'une souris traitée par l'alun de sodium.

CONCLUSIONS

Pour tenter de formuler une conclusion de ces diverses expériences, nous allons les résumer brièvement.

1) Nous avons essayé l'action protectrice que pouvaient exercer différentes substances chimiques, spécialement tannantes et astringentes, lorsqu'on les instillait à des animaux en expérience avant une inoculation de virus faite par cette même voie intranasale. Les substances étudiées ont été : le *tanin*, l'*acide picrique*, l'*alun de sodium* (et un mélange à parties égales de ces deux corps), le *Planochrome*, le *sulfate de zinc* et l'*alun de chrome*. Ces corps ont été employés soit en solution dans l'eau distillée, soit en solution dans l'eau physiologique, soit incorporés dans de la vaseline.

2) Les virus sur lesquels nous avons essayé le pouvoir de ces corps ont été ceux de la *poliomyélite épидémique* (singe), de l'*herpès* (lapin), de l'*encéphalite américaine* (souris) et de la *peste aviaire* (souris).

3) Nous avons constaté qu'il *était possible d'obtenir une certaine protection* grâce à ce traitement : protection totale lorsqu'il y a eu survivance d'un certain nombre d'animaux; protection partielle lorsque les animaux traités par cette méthode n'ont eu que des atteintes plus ou moins bénignes de la même maladie.

(4) Parmi les substances étudiées, toutes ne nous ont pas paru posséder ce pouvoir protecteur; les deux plus intéressantes ont été, d'une part, le *tanin en solution aqueuse à 4 %* et, d'autre part, l'*alun de sodium également en solution aqueuse à 4 %* qui, dans l'expérimentation telle que nous l'avons faite, se sont révélés comme étant les meilleurs agents. Le *Planochrome*, le sulfate de zinc et l'alun de chrome, s'ils paraissent avoir une certaine action, ne sont pas comparables à ces deux corps.

(5) *Mais cette protection*, même dans les cas les plus favorables, *n'est pas absolue* : nous avons pu, avec le tanin, garder indemnes 6 singes sur 8; avec l'alun de sodium 4 souris sur 5; le nombre de ces animaux est beaucoup plus élevé que celui que l'on observe dans les séries témoins, mais, néanmoins, on ne peut pas, par ce moyen, assurer la survie de la totalité des animaux.

6) D'autre part, cette action protectrice qui, quoique non absolue, est indéniable, ne s'est manifestée que dans deux séries d'expériences seulement : *celles qui portaient sur la maladie de Heine-Medin et sur*

l'encéphalite de Saint-Louis. Lorsque nous avons expérimenté avec le virus herpéto-encéphalitique et celui de la peste aviaire, nous n'avons enregistré que des échecs. Pourquoi cette différence? Nous pensons qu'elle est peut-être en rapport avec le neurotropisme plus ou moins absolu des ultra-germes considérés. On sait que les virus des maladies appelées par Levaditi « Ectodermoses neurotropes », en raison de leurs affinités très particulières pour les tissus dérivés de l'ectoderme embryonnaire (tissu nerveux, peau, cornée), ont une affinité plus ou moins accentuée pour le

Ectodermoses neurotropes

	Affinité cutanée	Affinité cornéenne	Affinité cérébrale	Affinité médullaire
Variole- Vaccine				
Groupe encéphalitique	Virus salivaire. Kératogène. Herpès.			
	Virus salivaire des porteurs. Virus encéphalitique.			
	Rage			
Poliomyélite				

névraxe. La figure ci-contre aidera à saisir cette notion. On constate ainsi que certains virus touchent tous les tissus dérivés du feuillet ectodermique : c'est

le cas de la neurovaccine et de l'herpès, par exemple. D'autres, plus électivement, ne se fixent que sur le système nerveux, tels ceux des encéphalites américaine et japonaise, de la rage, entre autres. Le virus de la poliomyélite, enfin, est encore plus sélectif : il s'attaque, tout particulièrement, à la moelle épinière.

Si, ces virus, exclusivement neurotropes (poliomyélite, encéphalite américaine), envahissent les centres nerveux en cheminant le long des nerfs (*neuroprobasie* de Levaditi) et, en particulier, le long des filets du nerf olfactif (46), on comprend que chez les animaux où la muqueuse nasale, dans sa partie sensorielle, a été protégée par une barrière continue, le virus n'ait pu se frayer un passage. Et si la protection n'a pas toujours existé, c'est qu'il est très difficile que toute la muqueuse olfactive soit suffisamment imprégnée par la solution.

Pour le virus encéphalo-herpétique, si la *neuroprobasie* existe bien, il semble qu'elle ne s'effectue pas par une seule et unique voie nerveuse (47) ; il est possible, d'ailleurs, que les leucocytes jouent également un rôle dans la diffusion de ce virus dans l'organisme. Pour la peste aviaire, enfin, qui pénètre quelle que soit la muqueuse inoculée, on comprend mieux encore que l'action des substances appliquées sur la muqueuse nasale n'ait pu être efficace.

7) Les résultats fournis par nos expériences ne sont pas toujours en accord avec ceux que publient les auteurs américains. Si nous avons obtenu, comme

eux, des survies de l'ordre de 80 % avec le tanin ou l'alun de sodium, pour d'autres substances employées (sulfate de zinc, *Planochrome*), nos chiffres ne sont pas comparables aux leurs. Le désaccord est particulièrement frappant pour l'acide picrique qui ne nous a valu que des échecs et qui, de plus, s'est révélé comme étant très mal supporté par la plupart des animaux.

8) Enfin, contrairement à ce que pensent les expérimentateurs des Etats-Unis, *il ne peut être question, à notre avis, et à l'heure actuelle, d'appliquer ce traitement préventif en clinique humaine pendant les épidémies de poliomyélite.*

Il n'en reste pas moins vrai que les données que nous avons enregistrées révèlent l'action préventive indéniable de certaines substances et laissent espérer que des recherches ultérieures, par suite du perfectionnement de la technique, permettront d'aboutir à un traitement préventif rationnel, et efficace, de certaines épidémies qui se propagent par voie nasale.

Vu : le Doyen de la Faculté.
Pour le Doyen, l'assesseur :
B. CUNEO

Vu : le Président de thèse,
HARVIER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. O. MEDIN. — Über eine Epidemie von spinaler Kinderlehmung. *Verh. der X. internat. med. Kongress.* Berlin, 1890. Om den infantila paralsien med. särskild häusyn till des akuta stadium. *Nordiskt Medicinskt Arkiv.* 1896, 28. — L'état aigu de la paralysie infantile. *Arch. de méd. des enfants*, 1898, I, p. 257.
2. I. WICKMANN. — Studien über Poliomyelitis acuta. *Karger.* Berlin, 1905. — Beiträge zur Kenntnis der Heine-Medinschen Krankheit. *Karger.* Berlin 1907.
3. R. NEURATH. — *Wiener Klin. Woch.* 1909, 22, p. 1262.
4. J. ZAPPERT. — *Wiener Klin. Woch.* 1909, 22, p. 1661.
5. P. KRAUSE. — *Deutsche med. Woch.* 1909, 35, p. 1822.
P. KRAUSE et E. MEINICKE. — *Deutsche med. Woch.* 1910, 36, p. 647.
6. A. NETTER. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. hôp.*, 1909, 2, p. 515, 629 et 746. *Bull. Acad. Méd.*, 1910, 63, p. 458.
7. G. LEINER et R. v. WIESNER. — *Wiener klin. Woch.* 1910, 23, p. 91.

8. S. FLEXNER et P. A. LEWIS. — *Journ. amer. med. assoc.* 1910, 54, p. 535.
9. C. LEVADITI et V. DANULESCO. — *C. R. Soc. Biol.* 1912, 72, p. 606 et 651.
10. K. LANDSTEINER, C. LEVADITI et PASTIA. — *C.R. Acad. Sciences*, 1911, 152, p. 1701.
11. C. KLING, C. LEVADITI, P. LEPINE. — *Bull. Acad. Méd.* 1929, 102, p. 158; 1931, 105, p. 190; 1931, 106, p. 245.
C. LEVADITI, C. KLING et G. HORNUS. — *C. R. Soc. Biol.* 1933, 112, p. 43.
12. H. R. COX et P. K. OLITZKY. — *Science*, 1934, 80, p. 566.
13. C. ARMSTRONG et W. T. HARRISON. — *Publ. Health Rep.* 1935, 50, p. 725; 1936, 51, p. 203.
14. A. B. SABIN, P. K. OLITZKY et H. R. COX. — *Journ. exp. Med.* 1936, 63, p. 877; *Journ. Bact.* 1936, 31, p. 35.
15. E. W. SCHULTZ et L. P. GEBHARDT. — *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 1936, 34, p. 133; *Calif. and West. Med.* 1936, 45, p. 38; *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 1937, 35, p. 524.
16. C. ARMSTRONG. — *Am. J. Publ. Health.* 1936, 27, p. 103.
17. C. LEVADITI et V. DANULESCO. — *C. R. Soc. Biol.* 1912, 73, p. 252.
G. HORNUS et P. HABER. — *C. R. Soc. Biol.* 1934, 117, p. 656.
18. K. LANDSTEINER et E. POPPER. — *Zeitsch. f. Immunitätsf.* 1909, 2, p. 377.

19. S. FLEXNER et P. A. LEWIS. — *Journ. amer. med. assoc.* 1909, 53, p. 1639, 1913 et 2095 ; 1910, 54, p. 45 et 535. *Journ. exp. Méd.* 1910, 12, p. 227.
20. G. LEINER et R. v. WIESNER. — *Wiener klin. Woch.* 1909, 22, p. 1698; 1910, 23, p. 323 et 817.
21. C. LEVADITI et K. LADSTEINER. — *C. R. Soc. Biol.* 1909, 67, p. 592 et 787; 1910, 68, p. 311 et 417. — *C. R. Ac. Sc.* 1909, 149, p. 1014; 1910, 150, p. 55 et 131.
22. C. LEVADITI. — Les Ectodermoses neurotropes (Polio-myélite, Encéphalite, Herpès). Masson, éd., Paris, 1922.
23. C. LEVADITI et P. LEPINE. — Traité des ultravirus des maladies humaines. Maloine, éd., Paris, sous presse.
24. W. GRUTER. — *Münch. med. Woch.* 1924, 2, p. 1058.
25. A. LÖWENSTEIN. — *Münch. med. Woch.* 1919, 2, p. 769.
26. R. DOERR et K. VOCHTING. — *Revue Gén. d'Ophtalmologie*, 1920, 34, p. 409 (cités par Levaditi).
27. C. LEVADITI et P. HARVIER. — *C. R. Soc. Biol.* 1920, 83, p. 354, 385, 674, 1140; 1921, 84, p. 300 et 388. *Ann. Inst. Pasteur*, 1920, 34, p. 911.
C. LEVADITI, P. HARVIER et S. NICOLAU. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1922, 36, p. 63.
28. G. BLANC. — *C. R. Ac. Sc.* 1921, 172, p. 725.
29. P. RAVAUT et DARRE. — *Ann. Derm. et Syphil.* 1904, 5, p. 481.
30. C. DA FANO. — *Journ. Path. and Bacter.* 1923, 26, p. 85.

31. S. FLEXNER et H. L. AMOSS. — *Journ. Exp. Med.* 1925, 41, p. 357.
32. P. REMLINGER et J. BAILLY. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1926, 40, p. 253.
33. C. LEVADITI, G. HORNUS et P. HABER. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1935, 54, p. 389.
34. C. LEVADITI. — *L'Herpès et le Zona*. Masson, éd. Paris, 1926.
35. MUCKENFUSS, C. ARMSTRONG et MC CORDOCK. — Cités par J. P. LEAKE in *Journ. Amer. Med. Ass.* 1933, 101, p. 928.
36. L. T. WEBSTER et G. L. FITE. — *Science*, 1933, 78, p. 463.
37. R. DOERR, S. SAIDENBERG et L. WHITMANN. — *Zeit. f. Hyg.* 1931, 112, p. 732.
R. DOERR et S. SAIDENBERG. — *Zeit. f. Hyg.* 1932, 113, p. 671.
38. W. A. COLLIER. — *Zeit. f. Hyg.* 1932, 113, p. 751.
39. J. JANSEN et O. NIESCHULTZ. — *Tijdschr. v. Diergeneeskd.* 1933, 60, p. 245.
40. P. HABER. — *C. R. Soc. Biol.* 1936, 122, p. 874.
41. C. LEVADITI, P. HABER et R. COQUOIN. — *C. R. Soc. Biol.* 1936, 122, p. 523.
42. C. LEVADITI et P. HABER. — *C. R. Ac. Sc.* 1936, 202, p. 1214.
43. F. K. KLEINE. — *Zeit. f. Hyg.* 1905, 51, p. 177.
44. G. RAKE et H. R. COX. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1936, 34, p. 716.

45. W. E. LE G. CLARK. — Anatomical Investigation into the Routes by which Infection may pass from the nasal Cavities into the Brain. *Rep. on Publ. Health and Medic. Subjects*. Ministry of Health, London, 1929, n° 54, p. 1.
46. M. BRODIE et A. R. ELVIDGE. — *Science*, 1934, 79, p. 235.
- E. W. SCHULTZ et L. P. GEBHART. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1934, 31, p. 728.
- P. HABER. — *C. R. Soc. Biol.* 1935, 120, p. 761.
47. C. LEVADIDI et P. HABER. — *C. R. Soc. Biol.* 1935, 119, p. 21.
-

Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, boul. St-Germain, Paris
